

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato), 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 10 mg di tenofovir alafenamide (come fumarato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa di colore da giallo a marrone-giallastro a forma di capsula da 22 mm x 11 mm, con impresso "8121" su un lato e "JG" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Symtuza è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg).

L'analisi del genotipo deve guidare l'utilizzo di Symtuza (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV-1.

Posologia

Il regime posologico raccomandato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, è una compressa al giorno assunta con il cibo.

Pazienti naïve alla Terapia Antiretrovirale (ART)

Il regime posologico raccomandato è una compressa rivestita con film di Symtuza una volta al giorno assunta con il cibo.

Pazienti precedentemente trattati con ART

Una compressa rivestita con film di Symtuza assunta una volta al giorno con il cibo può essere utilizzata in pazienti con precedente esposizione a medicinali antiretrovirali che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAMs)* e che abbiano livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100 000 copie/mL e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule $\times 10^6/L$ (vedere paragrafo 5.1).

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Raccomandazioni per le dosi dimenticate

Se una dose di Symtuza non viene assunta entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma il prima possibile la dose prescritta di Symtuza insieme al cibo. Nel caso in cui siano trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose dimenticata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

In caso di vomito del paziente entro 1 ora dall'assunzione del medicinale, un'altra dose di Symtuza deve essere assunta il prima possibile insieme a del cibo. In caso di vomito del paziente oltre 1 ora dopo l'assunzione del medicinale, il paziente non deve assumere un'altra dose di Symtuza fino alla successiva regolare dose programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e pertanto Symtuza deve essere usato con cautela nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Symtuza nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Classe B di Child-Pugh), tuttavia Symtuza deve essere usato con cautela in questi pazienti, poiché darunavir e cobicistat, contenuti in Symtuza, sono metabolizzate dal sistema epatico.

Symtuza non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh), pertanto Symtuza non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Symtuza nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) stimata in base alla formula di Cockcroft-Gault ($eGFR_{CG} \geq 30$ ml/min).

Il trattamento con Symtuza non deve essere iniziato in pazienti con una $eGFR_{CG} < 30$ ml/min poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di Symtuza in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Il trattamento con Symtuza deve essere interrotto nei pazienti con una $eGFR_{CG}$ che scende al di sotto dei 30 ml/min durante il trattamento (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Symtuza nei bambini di età compresa tra 3 e 11 anni o di peso < 40 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Symtuza non deve essere usato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni a causa di problematiche di sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Gravidanza e postpartum

Il trattamento con darunavir/cobicistat (due dei componenti di Symtuza) durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pertanto, la terapia con Symtuza non deve essere iniziata durante la gravidanza, e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con Symtuza dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Modo di somministrazione

Symtuza deve essere assunto per via orale, una volta al giorno con il cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa non deve essere frantumata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh).

Co-somministrazione con induttori forti del CYP3A4 quali i medicinali di seguito elencati a causa del potenziale rischio di perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.5):

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- rifampicina

- lopinavir/ritonavir
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Co-somministrazione con medicinali quali quelli di seguito elencati a causa del potenziale rischio di reazioni avverse gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5):

- alfuzosina
- amiodarone, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina
- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.5)
- rifampicina
- derivati dell'ergot (come diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- dapoxetina
- domperidone
- naloxegol
- pimozide, quetiapina, sertindolo, lurasidone (vedere paragrafo 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam somministrati per via orale (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale vedere paragrafo 4.5)
- sildenafil (quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare), avanafil
- simvastatina, lovastatina e lomitapide (vedere paragrafo 4.5)
- ticagrelor

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti precedentemente trattati con ART

Symtuza non deve essere usato in pazienti precedentemente trattati, con una o più mutazioni DRV-RAMs (vedere paragrafo 5.1) o con HIV-1 RNA $\geq 100\ 000$ copie/mL o conta delle cellule CD4+ < 100 cellule $\times 10^6/L$.

Gravidanza

È stato dimostrato che il trattamento con darunavir/cobicistat 800/150 mg durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir, con una riduzione di circa il 90% nei livelli di C_{min} (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e possono non fornire un potenziamento sufficiente. La sostanziale riduzione dell'esposizione a darunavir può causare fallimento virologico e un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV dalla madre al bambino. Pertanto, la terapia con Symtuza non deve essere iniziata durante la gravidanza, e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con Symtuza dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Pazienti co-infetti con HIV e virus dell'epatite B o C

I pazienti con epatite B o C cronica sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

La sicurezza e l'efficacia di Symtuza in pazienti co-infetti con HIV-1 e virus dell'epatite C (HCV) non sono state stabilite. Tenofovir alafenamide è attivo contro il virus dell'epatite B (HBV).

In caso di concomitante terapia antivirale per l'epatite C, fare riferimento anche al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per questi medicinali.

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Symtuza può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti con HIV e HBV che interrompono la somministrazione di Symtuza devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un follow-up sia clinico sia di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Se appropriato, può essere raccomandato l'inizio della terapia per l'epatite B. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, non è raccomandata l'interruzione del trattamento dato che l'esacerbazione delle epatiti post-trattamento può portare a una decompensazione epatica.

Symtuza non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti tenofovir disoproxil (come fumarato, fosfato o succinato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizzati per il trattamento dell'infezione da HBV.

Disfunzione mitocondriale

È stato dimostrato, sia *in vitro* sia *in vivo*, che gli analoghi nucleosidici e nucleotidici causano gradi variabili di danno mitocondriale. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici. Le principali reazioni avverse riportate sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia) e alterazioni metaboliche (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono state riportate alcune alterazioni neurologiche ad esordio tardivo (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se le alterazioni neurologiche siano transitorie o permanenti. Per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici o nucleotidici, anche se HIV-negativo, deve essere eseguito un follow-up clinico e di laboratorio e, in caso di segni o sintomi rilevanti, un esame completo per rilevare eventuali disfunzioni mitocondriali. Questi risultati non incidono sulle attuali raccomandazioni nazionali all'uso di una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Anziani

Dal momento che le informazioni disponibili sull'impiego di Symtuza nei pazienti di età superiore a 65 anni sono limitate, è necessario prestare cautela data la maggiore frequenza di disfunzioni epatiche e patologie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Epatotossicità

Con l'uso di darunavir/ritonavir è stata riferita epatite (ad es. epatite acuta, epatite citolitica). Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (N = 3 063), è stata riportata epatite nello 0,5% di pazienti che hanno ricevuto una terapia antiretrovirale di combinazione contenente darunavir/ritonavir. I pazienti con disfunzione epatica preesistente, inclusa l'epatite cronica attiva B o C, presentano un rischio aumentato di manifestare anomalie della funzionalità epatica, incluse reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

Prima di iniziare la terapia con Symtuza devono essere eseguiti appropriati esami di laboratorio e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Il monitoraggio dell'aumento di AST e ALT deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con concomitante epatite cronica, cirrosi o nei pazienti con transaminasi elevate prima del trattamento, specialmente durante i primi mesi di trattamento con Symtuza.

Qualora si evidenzino una nuova disfunzione epatica o un peggioramento della stessa (incluso l'aumento clinicamente significativo degli enzimi epatici e/o sintomi come affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica, epatomegalia) in pazienti che stanno utilizzando Symtuza, deve essere prontamente considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Nefrotossicità

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di compromissione renale, tra cui insufficienza renale acuta e tubulopatia renale prossimale, con i medicinali contenenti tenofovir alafenamide. Un potenziale rischio di nefrotossicità dovuto all'esposizione cronica a bassi livelli di tenofovir in seguito alla somministrazione di tenofovir alafenamide non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3). In tutti i pazienti, si raccomanda la valutazione della funzionalità renale prima o all'inizio della terapia con Symtuza e il monitoraggio durante la terapia, come clinicamente appropriato. Nei pazienti che manifestano riduzioni significative della funzionalità renale o segni di tubulopatia renale prossimale deve essere considerato l'interruzione del trattamento con Symtuza.

Compromissione renale

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. Questo effetto sulla creatinina sierica, che porta alla riduzione della clearance stimata della creatinina, deve essere tenuto in considerazione quando

Symtuza è somministrato a pazienti per i quali la clearance stimata della creatinina è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica, inclusa la regolazione delle dosi di medicinali co-somministrati. Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di cobicistat.

Pazienti con patologie concomitanti

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Symtuza o dei suoi componenti non sono state stabilite in pazienti affetti da disturbi epatici concomitanti severi. Symtuza è quindi controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir libero, Symtuza deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Pazienti emofiliaci

Sono stati segnalati casi di aumento di sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed emartrosi nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con gli inibitori delle proteasi (PI) dell'HIV. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose addizionale di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con i PI dell'HIV è stato continuato oppure reintrodotta nel caso in cui fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, benché il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofiliaci devono pertanto essere consapevoli della possibilità di un aumento degli episodi emorragici.

Reazioni cutanee gravi

Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (N = 3 063) sono state riportate, nello 0,4% dei pazienti, reazioni cutanee severe che possono essere accompagnate da febbre e/o aumento delle transaminasi. DRESS (reazione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici) e sindrome di Stevens-Johnson sono state riportate raramente (< 0,1%), la necrolisi epidermica-tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata sono state segnalate dopo la commercializzazione. Symtuza deve essere sospeso immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di reazioni cutanee severe. Queste possono includere, ma non essere limitate, a: eruzione cutanea severa o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori articolari o muscolari, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, epatite e/o eosinofilia.

Allergia ai sulfamidici

Darunavir contiene una porzione sulfonamidica. Symtuza deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota ai sulfamidici.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compresi l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS)

Casi di IRIS sono stati segnalati in pazienti infetti da HIV trattati con la CART. Nei pazienti HIV-positivi con immunodeficienza grave al momento dell'inizio della CART è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro infezioni opportunistiche asintomatiche o residue e che causi patologie

cliniche serie o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). Occorre valutare eventuali sintomi infiammatori e stabilire un trattamento laddove necessario. Inoltre, nelle sperimentazioni cliniche in cui sono stati co-somministrati darunavir e basse dosi di ritonavir, è stata osservata la riattivazione dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di patologie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono Symtuza o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

Interazioni con altri medicinali

Co-somministrazione con altri medicinali.

Symtuza è indicato come regime terapeutico completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e non deve essere somministrato con altri antiretrovirali (vedere paragrafo 4.5). Symtuza non deve essere co-somministrato con medicinali che richiedono il potenziamento farmacocinetico con ritonavir o cobicistat. Symtuza non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil (come fumarato, fosfato o succinato), lamivudina o adefovir dipivoxil, utilizzati nel trattamento dell'infezione da HBV.

Popolazione pediatrica

Symtuza non deve essere usato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Symtuza. Le interazioni che sono state identificate negli studi sui singoli componenti di Symtuza, ossia darunavir (in associazione con ritonavir a basso dosaggio), cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide, determinano le interazioni che possono verificarsi con Symtuza.

Darunavir e cobicistat

Darunavir è un inibitore di CYP3A, un debole inibitore di CYP2D6 e un inibitore di P-gp. Cobicistat è un inibitore basato sul meccanismo del CYP3A e un debole inibitore di CYP2D6. Cobicistat inibisce i trasportatori glicoproteina-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. Da parte di cobicistat non ci si attende un'inibizione di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19, né un'induzione di CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 o P-gp (MDR1).

La co-somministrazione di Symtuza con medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A o trasportati da P-gp BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3 può determinare un aumento dell'esposizione sistemica a questi medicinali, che può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse (vedere paragrafo 4.3 o la tabella sotto).

Symtuza non deve essere associato a medicinali che siano altamente dipendenti da CYP3A per la clearance e per i quali l'aumento di esposizione sistemica sia associato a eventi avversi gravi e/o potenzialmente fatali (indice terapeutico ristretto).

La co-somministrazione di Symtuza con medicinali che hanno metaboliti attivi formati dal CYP3A può provocare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali metaboliti attivi, con conseguente potenziale perdita del loro effetto terapeutico. Queste interazioni sono di seguito descritte nella tabella delle interazioni.

Darunavir e cobicistat sono metabolizzati da CYP3A. Ci si aspetta che i medicinali che inducono l'attività di CYP3A aumentino la clearance di darunavir e cobicistat, determinando una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir e cobicistat (ad es. efavirenz, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.3 e la tabella delle interazioni riportata di seguito).

La co-somministrazione di Symtuza con altri medicinali che inibiscono CYP3A può diminuire la clearance di darunavir e cobicistat e può determinarne un aumento delle concentrazioni plasmatiche (ad es. azoli antifungini come il clotrimazolo). Queste interazioni sono descritte nella tabella delle interazioni riportata di seguito.

Al contrario di ritonavir, cobicistat non è un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. In caso di passaggio da ritonavir come potenziatore farmacocinetico a questo regime terapeutico con cobicistat, occorre cautela nelle prime due settimane di trattamento con Symtuza, in particolare se le dosi di eventuali medicinali co-somministrati sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir.

Emtricitabina

Studi *in vitro* e studi farmacocinetici clinici di interazione hanno evidenziato che il rischio potenziale di interazioni mediate da CYP tra emtricitabina e altri medicinali è basso.

Emtricitabina non ha inibito la reazione di glucuronidazione di un substrato UGT non specifico *in vitro*. La co-somministrazione di emtricitabina con medicinali eliminati tramite secrezione tubulare attiva può aumentare le concentrazioni di emtricitabina e/o del medicinale co-somministrato. I medicinali che riducono la funzione renale possono aumentare le concentrazioni di emtricitabina.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP). I medicinali che alterano notevolmente l'attività della P-gp e della BCRP possono modificare l'assorbimento di tenofovir alafenamide. I medicinali che inducono l'attività della P-gp (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) ridurrebbero l'assorbimento di tenofovir alafenamide, con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide, il che può determinare la perdita dell'effetto terapeutico di tenofovir alafenamide e lo sviluppo di resistenza. La co-somministrazione di tenofovir alafenamide con altri medicinali che inibiscono la P-gp (ad es. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumenterebbe l'assorbimento e la concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide. Non è noto se la co-somministrazione di tenofovir alafenamide con inibitori della xantina ossidasi (ad es. febuxostat) aumenti l'esposizione sistemica a tenofovir.

Tenofovir alafenamide non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. Non è un inibitore di CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamide è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*. La distribuzione di tenofovir alafenamide nell'organismo può essere influenzata dall'attività di OATP1B1 e OATP1B3.

Tabella delle interazioni

Le interazioni attese tra Symtuza e i potenziali medicinali concomitanti sono elencate alla Tabella 1 qui di seguito e sono basate sugli studi condotti sui componenti di Symtuza, come agenti singoli o in combinazione, o si tratta di potenziali interazioni che possono verificarsi.

Studi d'interazione sui componenti di Symtuza sono stati effettuati solo negli adulti.

Il profilo di interazione di darunavir dipende dall'utilizzo di ritonavir o cobicistat come potenziatore farmacocinetico, pertanto ci possono essere differenti raccomandazioni per l'uso di darunavir con medicinali concomitanti. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle informazioni di prescrizione.

La seguente lista di esempi di interazioni non è esaustiva e quindi la scheda tecnica di ciascun medicinale che viene co-somministrato con Symtuza deve essere consultata per le informazioni relative alla via metabolica, ai meccanismi di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere per quanto riguarda la co-somministrazione.

Tabella 1: Interazioni tra i singoli componenti di Symtuza e altri medicinali		
INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE IN CASO DI SOMMINISTRAZIONE CON ALTRI MEDICINALI		
Esempi di medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
ANTAGONISTI DEI RECETTORI ALFA ADRENERGICI		
Alfuzosina	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni di alfuzosina (inibizione di CYP3A4)	L'uso concomitante di Symtuza e alfuzosina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
ANESTETICI		
Alfentanil	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfentanil.	L'uso concomitante con Symtuza può richiedere una riduzione della dose di alfentanil e richiede il monitoraggio per i rischi di depressione respiratoria prolungata o ritardata.
ANTIACIDI		
Idrossido di alluminio/magnesio Carbonato di calcio	In base a considerazioni teoriche, non sono previste interazioni meccanicistiche.	Symtuza e gli antiacidi possono essere usati in concomitanza senza aggiustamento della dose.
ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI		
Disopiramide Flecainide Mexiletina Propafenone Lidocaina (sistemica)	In base a considerazioni teoriche è previsto che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici. (Inibizione di CYP3A)	Per questi antiaritmici, quando co-somministrati con Symtuza, è necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, se possibile.
Amiodarone Dronedarone Ivabradina Chinidina Ranolazina		La co-somministrazione di amiodarone, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina con Symtuza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Digossina	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di digossina. (Inibizione della glicoproteina-P)	Si raccomanda di prescrivere la dose iniziale più bassa possibile di digossina ai pazienti che assumono Symtuza. La dose di digossina deve essere titolata attentamente per ottenere l'effetto clinico desiderato verificando al contempo lo stato clinico generale del soggetto.

ANTIBIOTICI		
Claritromicina	In base a considerazioni teoriche si prevede che claritromicina aumenti le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Inibizione di CYP3A) Le concentrazioni di claritromicina possono essere aumentate dalla co-somministrazione con DRV/COBI. (Inibizione di CYP3A)	È necessaria cautela quando claritromicina è associata a Symtuza. Per la dose raccomandata in pazienti con compromissione renale consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto della claritromicina.
ANTICOAGULANTI/INIBITORI DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA		
Apixaban Rivaroxaban	In base a considerazioni teoriche la co-somministrazione di Symtuza con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante. (Inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-P)	La co-somministrazione di Symtuza con un anticoagulante orale diretto (DOAC) che è metabolizzato dal CYP3A4 e trasportato da P-gp non è raccomandato in quanto può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento.
Dabigatran etexilato Edoxaban	dabigatran etexilato (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dose singola:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Sono richiesti il monitoraggio clinico e la riduzione della dose quando un DOAC trasportato da P-gp ma non metabolizzato da CYP3A4, incluso dabigatran etexilato ed edoxaban, è co-somministrato con Symtuza.
Ticagrelor	In base a considerazioni teoriche la co-somministrazione di DRV/COBI con ticagrelor può aumentare le concentrazioni di ticagrelor. (Inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-P).	La co-somministrazione di Symtuza con ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Clopidogrel	Sulla base delle considerazioni teoriche si prevede che la co-somministrazione di Symtuza con clopidogrel riduca la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di clopidogrel, che può ridurre l'attività antiplastrinica di clopidogrel.	La co-somministrazione di Symtuza con clopidogrel non è raccomandata. È raccomandato l'uso di altri anticoagulanti che non siano soggetti ad inibizione o induzione di CYP (ad es. prasugrel) (vedere paragrafo 4.3).
Warfarin	In base a considerazioni teoriche DRV/COBI può alterare le concentrazioni plasmatiche di warfarin.	Si raccomanda di monitorare il rapporto internazionale normalizzato (INR) quando warfarin è co-somministrato con Symtuza.

ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoina Oxcarbazepina	In base a considerazioni teoriche si prevede che questi anticonvulsivanti riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat e/o tenofovir alafenamide. (Induzione di CYP3A e/o P-gp).	La co-somministrazione di Symtuza con questi anticonvulsivanti è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di Symtuza con oxcarbazepina non è raccomandata. Devono essere considerati anticonvulsivanti alternativi.
Clonazepam	In base a considerazioni teoriche si prevede che Symtuza aumenti le concentrazioni di clonazepam (inibizione di CYP3A)	Quando Symtuza è co-somministrato con clonazepam si raccomanda il monitoraggio clinico.
ANTIDEPRESSIVI		
Integratori erboristici Erba di San Giovanni	In base a considerazioni teoriche si prevede che l'Erba di San Giovanni riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat e/o tenofovir alafenamide. (Induzione di CYP3A e/o P-gp)	La co-somministrazione di Erba di San Giovanni con Symtuza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Paroxetina Sertralina Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodone	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A) Tuttavia, dati precedenti con darunavir potenziato con ritonavir hanno mostrato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi (meccanismo non noto); questo può riguardare specificamente ritonavir. In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A)	Se questi antidepressivi devono essere somministrati con Symtuza, si raccomanda il monitoraggio clinico e, se necessario, un aggiustamento della dose degli stessi.
ANTIDIABETICI		
Metformina	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di metformina. (Inibizione di MATE1)	Si raccomandano un attento monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono Symtuza.
ANTIEMETICI		
Domperidone	Non studiata.	La co-somministrazione di domperidone con Symtuza è controindicata.

ANTIFUNGINI		
<p>Clotrimazolo Fluconazolo Itraconazolo</p> <p>Isavuconazolo Posaconazolo</p> <p>Voriconazolo</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antifungini e le concentrazioni plasmatiche di darunavir, cobicistat e/o tenofovir alafenamide possono essere aumentate dagli antifungini. (Inibizione di CYP3A e/o P-gp).</p> <p>Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire in caso di co-somministrazione con DRV/COBI.</p>	<p>È necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico.</p> <p>Se è necessaria una co-somministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare 200 mg.</p> <p>Voriconazolo non deve essere co-somministrato con Symtuza a meno che una valutazione del rapporto beneficio/rischio non giustifichi l'uso di voriconazolo.</p>
ANTIGOTTA		
<p>Colchicina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di colchicina. (Inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-P).</p>	<p>Se è necessario il trattamento con Symtuza, si raccomanda una riduzione della dose di colchicina o l'interruzione del trattamento con colchicina nei pazienti con normale funzione epatica o renale. La co-somministrazione di colchicina e Symtuza è controindicata nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.3).</p>
ANTIMALARICI		
<p>Artemetere/lumefantrina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di lumefantrina. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Symtuza e artemetere/lumefantrina possono essere usati senza alcun aggiustamento della dose; tuttavia, a causa dell'aumento dell'esposizione a lumefantrina, l'associazione deve essere usata con cautela.</p>
ANTIMICOBATTERICI		
<p>Rifampicina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che rifampicina riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat e/o tenofovir alafenamide. (Induzione di CYP3A e/o P-gp)</p>	<p>L'associazione di rifampicina e Symtuza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>

Rifabutina Rifapentina	In base a considerazioni teoriche si prevede che questi antimicobatterici riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat e/o tenofovir alafenamide. (Induzione di CYP3A e/o P-gp)	La co-somministrazione di Symtuza con rifabutina e rifapentina non è raccomandata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte alla settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì). È raccomandato un monitoraggio più stretto delle reazioni avverse associate a rifabutina, che includono neutropenia e uveite, a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a rifabutina. Un'ulteriore riduzione della dose di rifabutina non è stata studiata. È necessario considerare che una dose da 150 mg due volte alla settimana può non fornire un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifamicina e fallimento della terapia. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sul trattamento della tubercolosi appropriato nei pazienti affetti da HIV. Questa raccomandazione è differente rispetto a darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di darunavir.
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina Everolimus Irinotecano	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)	Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con Symtuza, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali. L'associazione di uno di questi antineoplastici con Symtuza deve essere effettuata con cautela. L'uso concomitante di everolimus o irinotecano con Symtuza non è raccomandato.
ANTIPSIKOTICI/NEUROLETTICI		
Perfenazina Risperidone Tioridazina Lurasidone Pimozide Quetiapina Sertindolo	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi neurolettici. (Inibizione di CYP3A, CYP2D6 e/o P-gp)	Si raccomanda il monitoraggio clinico in caso di co-somministrazione di Symtuza con perfenazina, risperidone o tioridazina. Si consideri una riduzione della dose del neurolettico in caso di co-somministrazione con Symtuza. L'associazione di lurasidone, pimozide, quetiapina o sertindolo con Symtuza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

BETA-BLOCCANTI		
Carvedilolo Metoprololo Timololo	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi beta-bloccanti. (Inibizione di CYP2D6)	Si raccomanda il monitoraggio clinico se Symtuza è co-somministrato con questi beta-bloccanti e deve essere considerata una riduzione della dose del beta-bloccante.
CALCIO ANTAGONISTI		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi calcio antagonisti. (Inibizione di CYP3A)	Quando questi medicinali sono co-somministrati con Symtuza si raccomanda il monitoraggio clinico.
CORTICOSTEROIDI		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compreso betametassone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi corticosteroidi. (Inibizione di CYP3A)	L'uso concomitante di Symtuza e corticosteroidi (tutte le vie di somministrazione) metabolizzati da CYP3A può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici da corticosteroidi, quali sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi. Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi che sono meno dipendenti dal metabolismo del CYP3A, ad esempio beclometassone, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.
Desametasone (sistemico)	In base a considerazioni teoriche si prevede che desametasone (sistemico) riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	Desametasone sistemico deve essere usato con cautela in associazione con Symtuza.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA		
Bosentan	In base a considerazioni teoriche si prevede che bosentan riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A) Si prevede che Symtuza aumenti le concentrazioni plasmatiche di bosentan. (Inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di Symtuza con bosentan non è raccomandata.
DERIVATI DELL'ERGOT		
ad es. Diidroergotamina Ergometrina Ergotamina Metilergonovina	In base a considerazioni teoriche DRV/COBI può aumentare l'esposizione ai derivati dell'ergot.	La co-somministrazione di Symtuza con i derivati dell'ergot è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)		
Inibitori della proteasi NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Sulla base di considerazioni teoriche Symtuza può aumentare l'esposizione a grazoprevir (OATP1B e inibizione CYP3A4)	L'uso concomitante di Symtuza con elbasvir/grazoprevir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Sulla base di considerazioni teoriche, DRV/COBI potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (Inibizione di P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3)	Non è raccomandata la co-somministrazione di Symtuza potenziato e glecaprevir/pibrentasvir.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	In base a considerazioni teoriche, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti.	Symtuza e sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir o daclatasvir possono essere utilizzati in concomitanza senza aggiustamenti della dose
Prodotti erboristici		
Erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	In base a considerazioni teoriche, l'Erba di San Giovanni può ridurre sostanzialmente le esposizioni a DRV/COBI (induzione di CYP3A4) e TAF. (Induzione di P-gp)	L'uso concomitante di Symtuza con questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Lovastatina Simvastatina	Atorvastatina (10 mg una volta al giorno): atorvastatina AUC ↑ 290% atorvastatina C _{max} ↑ 319% atorvastatina C _{min} ND Rosuvastatina (10 mg una volta al giorno): rosuvastatina AUC ↑ 93% rosuvastatina C _{max} ↑ 277% rosuvastatina C _{min} ND In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina e simvastatina. (Inibizione di CYP3A e/o trasporto)	L'uso concomitante di un inibitore dell'HMG Co-A reduttasi con Symtuza può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'agente ipolipemizzante, che può causare effetti avversi come la miopatia. Quando la somministrazione di inibitori dell'HMG Co-A reduttasi e Symtuza è necessaria, si raccomanda di iniziare con la dose più bassa e titolare poi la dose fino all'effetto clinico desiderato monitorando contemporaneamente la sicurezza. L'uso concomitante di Symtuza con lovastatina e simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
ALTRI AGENTI CHE MODIFICANO I LIPIDI		
Lomitapide	In base a considerazioni teoriche si prevede che Symtuza aumenti l'esposizione a lomitapide quando co-somministrato. (inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3)
ANTAGONISTI DEL RECETTORE H₂		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	In base a considerazioni teoriche, non sono attese interazioni meccanicistiche.	Symtuza può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H ₂ senza aggiustamenti della dose.

IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi immunosoppressori. (Inibizione di CYP3A) Si prevede che la co-somministrazione di ciclosporina aumenti le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide. (Inibizione di P-gp)	È necessario il monitoraggio della concentrazione dell'agente immunosoppressivo in caso di co-somministrazione con Symtuza. L'uso concomitante di everolimus con Symtuza non è raccomandato.
Everolimus		
BETA-AGONISTI PER VIA INALATORIA		
Salmeterolo	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo. (Inibizione di CYP3A)	L'uso concomitante di salmeterolo con Symtuza non è raccomandato. L'associazione può causare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari da salmeterolo, fra cui allungamento del QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.
ANALGESICI NARCOTICI/TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIOIDI		
Buprenorfina/naloxone	In base a considerazioni teoriche DRV/COBI può aumentare le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina e/o norbuprenorfina.	Possano non essere necessari aggiustamenti della dose per la buprenorfina quando co-somministrata con Symtuza, ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per segni di tossicità da narcotici.
Metadone	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di metadone. Con darunavir potenziato con ritonavir, è stata osservata una lieve riduzione delle concentrazioni plasmatiche di metadone. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di darunavir.	Non è necessario un aggiustamento della dose di metadone quando si inizia la co-somministrazione con Symtuza. È raccomandato il monitoraggio clinico dato che la terapia di mantenimento può necessitare di un aggiustamento in alcuni pazienti.
Fentanil Ossicodone Tramadolo	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A)	Quando Symtuza è co-somministrato con questi analgesici si raccomanda il monitoraggio clinico.

CONTRACCETTIVI A BASE DI ESTROGENI		
Drospirenone Etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg una volta al giorno)	drospirenone AUC ↑ 58% drospirenone C _{max} ↑ 15% drospirenone C _{min} ND	Si raccomandano misure contraccettive alternative o aggiuntive quando i contraccettivi a base di estrogeni sono co-somministrati con Symtuza. Le pazienti che usano gli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere monitorate clinicamente per i segni di carenza di estrogeni. Quando Symtuza viene co-somministrato con un prodotto contenente drospirenone, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa di una possibile iperkaliemia.
Etinilestradiolo	etinilestradiolo AUC ↓ 30% etinilestradiolo C _{max} ↓ 14% etinilestradiolo C _{min} ND	
Noretindrone	In base a considerazioni teoriche DRV/COBI può alterare le concentrazioni plasmatiche di noretindrone.	
ANTAGONISTI OPIOIDI		
Naloxegol	Non studiata.	La co-somministrazione di Symtuza e naloxegol è controindicata.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Per il trattamento della disfunzione erettile Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della PDE-5. (Inibizione di CYP3A)	L'uso concomitante di inibitori di PDE-5 per il trattamento della disfunzione erettile con Symtuza deve essere gestito con cautela. Se l'uso concomitante di Symtuza con sildenafil, vardenafil o tadalafil è indicato, si raccomanda di utilizzare sildenafil in dose singola non eccedente i 25 mg in 48 ore, vardenafil in dose singola non eccedente i 2,5 mg in 72 ore o tadalafil in dose singola non eccedente i 10 mg in 72 ore.
Avanafil		L'associazione di avanafil e Symtuza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare Sildenafil Tadalafil	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della PDE-5. (Inibizione di CYP3A)	Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare co-somministrato con Symtuza. Esiste un aumento potenziale degli eventi avversi associati a sildenafil (inclusi disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata e sincope). Pertanto la co-somministrazione di Symtuza con sildenafil quando usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con Symtuza non è raccomandata.
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
Dexlansoprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo Omeprazolo Pantoprazolo Rabeprazolo	In base a considerazioni teoriche, non sono attese interazioni meccanicistiche.	Symtuza può essere co-somministrato con inibitori della pompa protonica senza aggiustamenti della dose.

gravidanza, e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con Symtuza dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

Emtricitabina è escreta nel latte materno. Non è noto se darunavir, cobicistat o tenofovir alafenamide siano escreti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che darunavir, cobicistat e tenofovir sono escreti nel latte. Gli studi condotti sui ratti hanno dimostrato che darunavir è escreto nel latte e ad alti livelli (1 000 mg/kg/giorno) è risultato tossico per la prole.

A causa di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le donne di non allattare al seno se stanno assumendo Symtuza.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda che le donne con infezione da HIV si astengano dall'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di darunavir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide sulla fertilità nell'uomo. Negli animali non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base degli studi negli animali non ci si aspettano effetti sulla riproduzione o sulla fertilità con Symtuza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Symtuza altera lievemente la capacità di guidare e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi capogiri durante il trattamento con Symtuza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Symtuza è basato sui dati di uno studio di fase 2 randomizzato, in doppio cieco, comparativo, GS-US-299-0102 (N= 103 con darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide [D/C/F/TAF]), i dati di 2 studi di fase 3 noti come TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 con D/C/F/TAF) e TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 con D/C/F/TAF), e su tutti i dati degli studi clinici e post-marketing disponibili sui suoi componenti. Poiché Symtuza contiene darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide, si prevedono le reazioni avverse associate a ciascuno dei singoli componenti.

Le reazioni avverse più frequenti (>5%) segnalate in pazienti naïve al trattamento nello studio di fase 2 (GS-US-299-0102) e di fase 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analisi della Settimana 96) sono state diarrea (22,6%), cefalea (13,1%), eruzione cutanea (12,7%), nausea (9,7%), affaticamento (8,0%) e dolore addominale (5,8%).

Le reazioni avverse più frequenti (>5%) segnalate in pazienti trattati e virologicamente soppressi (studio EMERALD TMC114IFD3013, analisi della Settimana 96) sono state diarrea (10,5%), cefalea (10,4%), artralgia (7,7%), dolore addominale (7,5%), affaticamento (5,9%) ed eruzione cutanea (5,1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e per categoria di frequenza nella Tabella 2. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse
Categoria di frequenza	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
comune	anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
comune	ipersensibilità (a farmaci)
non comune	sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
comune	diabete mellito, anoressia, ipercolesterolemia, aumento delle lipoproteine a bassa densità, ipertrigliceridemia, iperlipidemia dislipidemia
non comune	iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
comune	sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
molto comune	cefalea
comune	capogiro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
molto comune	diarrea
comune	vomito, nausea, dolore addominale, distensione dell'addome, dispepsia, flatulenza
non comune	pancreatite acuta, enzimi pancreatici aumentati
<i>Patologie epatobiliari</i>	
comune	enzimi epatici aumentati
non comune	epatite acuta ^a , epatite citolitica ^a
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
molto comune	eruzione cutanea (di tipo maculare, maculopapulare, papulare, eritematosa, generalizzata, esantema pruriginoso e dermatite allergica)
comune	prurito, orticaria
non comune	angioedema
raro	reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici ^a , sindrome di Stevens-Johnson ^a
non nota	necrolisi epidermica tossica ^a , pustolosi esantematica acuta generalizzata ^a
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
comune	artralgia, mialgia
non comune	osteonecrosi
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
raro	nefropatia da cristalli ^{a§}
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
non comune	ginecomastia ^a

<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
comune	astenia, stanchezza
<i>Esami diagnostici</i>	
comune	creatinina ematica aumentata

^a Altre reazioni avverse osservate esclusivamente con darunavir/ritonavir in altre sperimentazioni e nell'esperienza post-marketing

[§] Reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eruzione cutanea

L'eruzione cutanea è una reazione avversa comune nei pazienti trattati con darunavir. L'eruzione cutanea è stata per lo più da lieve a moderata, spesso sviluppatasi durante le prime quattro settimane di trattamento e risoltasi pur continuando la terapia (vedere paragrafo 4.4). Nelle sperimentazioni di fase 2/3 in pazienti naïve al trattamento, il 12,7% (59/465) dei pazienti che riceveva Symtuza ha manifestato eruzione cutanea (la maggior parte di grado 1), l'1,5% (7/465) dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa dell'eruzione cutanea, uno dei quali per eruzione cutanea e ipersensibilità. Nella sperimentazione di fase 3 in pazienti trattati e virologicamente soppressi (studio EMERALD TMC114IFD3013), il 5,1% (39/763) dei pazienti che ricevevano Symtuza ha manifestato eruzione cutanea (la maggior parte di grado 1), nessuno ha interrotto il trattamento a causa dell'eruzione cutanea.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio di Fase 3 di Symtuza in pazienti naïve al trattamento, sono stati osservati aumenti rispetto al basale dei parametri lipidici a digiuno colesterolo totale, colesterolo lipoproteina a bassa densità (LDL) e lipoproteina ad alta densità (HDL) diretto e trigliceridi alla Settimana 48 e 96 (vedere Tabella 3). Gli aumenti mediani rispetto al basale sono stati maggiori nel gruppo D/C/F/TAF rispetto al gruppo DRV/cobicistat (COBI)+F/tenofovir disoproxil fumarato (TDF) alla Settimana 48.

Tabella 3

Parametro lipidico	Mediana al basale	Aumento mediano dal basale alla		
		Settimana 48 D/C/F/TAF	Settimana 48 D/C + F/TDF	Settimana 96* D/C/F/TAF
Colesterolo totale (mmol/L)	4,22	0,74	0,27	0,88
Colesterolo LDL (mmol/L)	2,49	0,45	0,13	0,56
Colesterolo HDL (mmol/L)	1,08	0,12	0,04	0,13
Trigliceridi (mmol/L)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 per tutti e 4 i parametri lipidici nel confronto di D/C/F/TAF versus D/C + F/TDF alla Settimana 48

* Dati di comparazione non disponibili dopo la Settimana 48

Anomalie muscoloscheletriche

Aumento della creatinfosfochinasi (CPK), mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi sono stati riportati con l'impiego degli inibitori della proteasi dell'HIV, in particolare in associazione agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

Osteonecrosi

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente riconosciuti, con malattia da HIV in stadio avanzato o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

Nei pazienti HIV-positivi con immunodeficienza severa al momento della CART è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono

state segnalate anche patologie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Sanguinamento in pazienti emofiliaci

Sono stati segnalati casi di aumento del sanguinamento spontaneo in pazienti emofiliaci trattati con gli inibitori della proteasi antiretrovirale (vedere paragrafo 4.4).

Riduzione della clearance stimata della creatinina

Cobicistat aumenta la creatinina sierica a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina, senza compromettere la funzione glomerulare renale valutata, per esempio, utilizzando la Cistatina C (Cist C) come marcatore della filtrazione.

Nello studio di Fase 3 di Symtuza in pazienti naïve al trattamento, aumenti della creatinina sierica e riduzioni dell'eGFR_{CG} si sono verificati alla prima valutazione durante il trattamento (Settimana 2), rimanendo stabili per 96 settimane. Alla Settimana 48, le variazioni rispetto al basale sono risultate minori per D/C/F/TAF rispetto a D/C+F/TDF. La mediana della variazione dell'eGFR_{CG} è stata di -5,5 mL/min per D/C/F/TAF e -12,0 mL/min per D/C+F/TDF (p<0,001). Utilizzando Cist C come marcatore della filtrazione, la mediana delle variazioni nella velocità di filtrazione glomerulare stimata, calcolata con la formula CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI Cist C}), è risultata pari rispettivamente a 4,0 mL/min/1,73 m² e 1,6 mL/min/1,73 m² (p<0,001). Alla Settimana 96, la mediana della variazione dell'eGFR_{CG} è stata di -5,2 mL/min per D/C/F/TAF. Utilizzando Cist C come marcatore della filtrazione, la mediana delle variazioni nella velocità di filtrazione glomerulare stimata, calcolata con la formula CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI Cist C}) (N = 22), è risultata pari a +4,4 mL/min/1,73 m² con D/C/F/TAF.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Symtuza nei pazienti pediatrici non è stata esaminata. Tuttavia, la sicurezza dei componenti di Symtuza è stata valutata nello studio clinico TMC114-C230 (N = 12) per darunavir con ritonavir e in GS-US-292-0106 (N = 50) per una combinazione a dose fissa contenente elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide. I dati provenienti da questi studi hanno evidenziato che il profilo di sicurezza complessivo dei componenti di Symtuza nei pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e < 18 anni e con peso di almeno 40 kg è simile a quello osservato nella popolazione adulta (vedere paragrafo 5.1).

Altre popolazioni speciali

Pazienti co-infetti da virus dell'epatite B e/o epatite C

Le informazioni disponibili sull'uso dei componenti di Symtuza in pazienti co-infetti da virus dell'epatite B e/o C sono limitate.

Dei 1 968 pazienti precedentemente trattati che hanno ricevuto darunavir in associazione a ritonavir 600/100 mg due volte al giorno, 236 pazienti erano co-infetti da epatite B o C. I pazienti co-infetti avevano maggiori probabilità di presentare livelli aumentati di transaminasi epatiche al basale e derivanti dal trattamento rispetto ai pazienti senza epatite virale cronica. La sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa, è stata valutata in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-1249) su circa 70 pazienti con co-infezione da HIV/HBV, in trattamento contro l'HIV. In base a questa esperienza limitata, il profilo di sicurezza di emtricitabina/tenofovir alafenamide nei pazienti con co-infezione da HIV/HBV sembra essere simile a quello dei pazienti con monoinfezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio acuto nell'uomo con Symtuza sono limitati. In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8).

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da Symtuza. Il trattamento di un sovradosaggio di Symtuza consiste in misure di supporto generali, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

Poiché darunavir e cobicistat sono fortemente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che l'emodialisi o la dialisi peritoneale siano utili per una loro significativa rimozione. L'emtricitabina può essere rimossa con l'emodialisi, che consente di eliminare approssimativamente il 30% della dose di emtricitabina in una seduta di dialisi di 3 ore che inizi entro 1,5 ore dopo la somministrazione di emtricitabina. Tenofovir è rimosso efficacemente con l'emodialisi, con un coefficiente di estrazione del 54% circa. Non è noto se emtricitabina o tenofovir possano essere eliminati per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR22

Meccanismo d'azione

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1 (K_D di $4,5 \times 10^{-12}M$). Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive.

Cobicistat è un inibitore basato sul meccanismo del citocromo P450 della sottofamiglia CYP3A. L'inibizione del metabolismo mediato da CYP3A da parte di cobicistat aumenta l'esposizione sistemica dei substrati di CYP3A, come darunavir, la cui biodisponibilità è limitata e l'emivita è breve a causa del metabolismo CYP3A-dipendente.

L'emtricitabina è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) e un analogo nucleosidico della 2'-deossicitidina. L'emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina trifosfato. L'emtricitabina trifosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della trascrittasi inversa (RT) dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA.

Tenofovir alafenamide è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NtRTI) e un profarmaco fosfonoamidato di tenofovir (analogo della 2'-deossiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamide è in grado di permeare nelle cellule e, grazie a una maggiore stabilità nel plasma e all'attivazione intracellulare dopo idrolisi da parte della catepsina A, tenofovir alafenamide è più efficace di tenofovir disoproxil nel concentrare tenofovir nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi. Tenofovir intracellulare è successivamente fosforilato al metabolita farmacologicamente attivo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della RT dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA.

Attività antivirale *in vitro*

Darunavir, emtricitabina e tenofovir alafenamide hanno evidenziato effetti antivirali da additivi a sinergici in studi di combinazione a due farmaci in colture cellulari.

Darunavir evidenzia un'attività contro i ceppi di laboratorio e gli isolati clinici di HIV-1 e i ceppi di laboratorio di HIV-2 nelle linee cellulari T con infezione acuta, nelle PBMC umane e nei monociti/macrofagi umani con valori mediani di EC₅₀ che variano da 1,2 a 8,5 nM (da 0,7 a 5,0 ng/mL). Darunavir dimostra di possedere un'attività antivirale *in vitro* contro un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 gruppo M (A, B, C, D, E, F, G) e gruppo O con valori di EC₅₀ che variano da < 0,1 a 4,3 nM. Questi valori di EC₅₀ sono ben al di sotto del 50% del range di concentrazione della tossicità cellulare che va da 87 µM a > 100 µM.

Cobicistat non ha attività antivirale rilevabile nei confronti di HIV-1 e non antagonizza l'effetto antivirale di darunavir, emtricitabina o tenofovir.

L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti degli isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e nelle PBMC. I valori di EC₅₀ per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64 µM. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei cladi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,007 e 0,075 µM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,007 e 1,5 µM).

L'attività antivirale di tenofovir alafenamide nei confronti degli isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 di sottotipo B è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nelle PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori di EC₅₀ per tenofovir alafenamide sono stati compresi nell'intervallo 2,0-14,7 nM. Tenofovir alafenamide ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti di tutti i gruppi (M, N e O), compresi i sottotipi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,10 e 12,0 nM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,91 e 2,63 nM).

Resistenza

La selezione *in vitro* dei virus resistenti a darunavir derivanti dal ceppo HIV-1 wild type è risultata lunga nel tempo (> 3 anni). I virus selezionati non sono stati in grado di crescere in presenza di concentrazioni di darunavir superiori a 400 nM. I virus selezionati in queste condizioni e che mostravano un calo della suscettibilità a darunavir (range: 23-50 volte), ospitavano da 2 a 4 sostituzioni di amminoacidi nel gene della proteasi. Il calo della suscettibilità a darunavir dei virus emergenti dall'esperimento di selezione non può essere spiegato dall'emergenza di queste mutazioni della proteasi.

In vivo, le mutazioni associate a resistenza a darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V e L89V) nella proteasi dell'HIV-1 sono state derivate dai dati delle sperimentazioni cliniche relative a pazienti trattati con ART che avevano già tutti ricevuto in precedenza inibitori della proteasi.

La ridotta suscettibilità a emtricitabina è associata alle mutazioni M184V/I nella RT dell'HIV-1.

Gli isolati HIV-1 con ridotta suscettibilità a tenofovir alafenamide presentano una mutazione K65R nella RT dell'HIV-1; inoltre, è stata transitoriamente osservata una mutazione K70E nella RT dell'HIV-1. Gli isolati HIV-1 con la mutazione K65R presentano una ridotta suscettibilità di basso livello ad abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina.

Resistenza emergente nei pazienti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento e virologicamente soppressi

Nell'arco delle 96 settimane di trattamento negli studi di Fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) in pazienti naïve al trattamento e TMC114IFD3013 (EMERALD) in pazienti virologicamente soppressi precedentemente trattati, è stata eseguita un'analisi di resistenza su campioni da pazienti che avevano manifestato un fallimento virologico definito dal protocollo (PDVF) e che avevano ≥400 copie/mL di HIV-1 RNA al momento del fallimento o in momenti temporali successivi. La resistenza emergente nei gruppi Symtuza è mostrata nella Tabella 4. Non sono state osservate mutazioni associate a resistenza a DRV, primarie ai PI o a TDF/TAF.

Tabella 4: Resistenza emergente nelle sperimentazioni AMBER ed EMERALD (Settimana 96)

Studio	Gruppo di trattamento	N. soggetti	Soggetti con PDVF, n (%)	Soggetti con PDVF valutati per la resistenza n (%)	Soggetti con ≥ 1 RAM emergente, n (%)		
					Proteasi PI/DRV primarie	TDF/TAF	Trascrittasi inversa FTC
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) ^a
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
Totale Fase 3	Symtuza	1 125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a Alla Settimana 36 è stata osservata M184M/I/V, che conferisce resistenza a FTC. Questo soggetto presentava una mutazione K103N allo screening, indicando una resistenza trasmessa agli NNRTI.
 DRV = darunavir; FTC = emtricitabina; PDVF = fallimento virologico definito dal protocollo; PI = inibitore della proteasi; RAM = mutazione associata a resistenza; TDF = tenofovir disoproxil fumarato; TAF = tenofovir alafenamide

Resistenza crociata in pazienti affetti da HIV-1 naïve al trattamento e virologicamente soppressi
 Il virus resistente a emtricitabina con la mutazione M184M/I/V ha presentato resistenza crociata a lamivudina, ma ha mantenuto la sensibilità ad abacavir, stavudina, tenofovir e zidovudina.

Dati clinici

Pazienti naïve al trattamento per HIV-1

Nello studio in doppio cieco di Fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER), i pazienti naïve al trattamento sono stati randomizzati a ricevere Symtuza (N=362) o una combinazione a dose fissa di darunavir e cobicistat e una combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF) (N=363) una volta al giorno. La risposta virologica è stata definita come HIV-RNA <50 copie/mL utilizzando l'analisi snapshot (vedere Tabella 5).

In totale 725 pazienti avevano un'età mediana di 34 anni (intervallo da 18 a 71 anni), l'88,3% era costituito da uomini, l'83,2% da bianchi, l'11,1% da neri, l'1,5% da asiatici. Il valore medio al basale di HIV-RNA plasmatico e la mediana della conta cellulare di CD4+ al basale erano pari, rispettivamente, a 4,48 log₁₀ copie/mL (DS = 0,61) e 453 x 10⁶ cellule/L (intervallo 38 – 1 456 x 10⁶ cellule/L).

Tabella 5: Risposta virologica nello studio AMBER alla Settimana 48 e 96 (analisi FDA snapshot)

	Settimana 48		Settimana 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Risposta virologica, %			
HIV-1 RNA <50 copie/mL	91,4%	88,4%	85,1%
Differenza tra i trattamenti ^a	2,7 (IC al 95%: -1,6; 7,1)		-
Fallimento virologico^b	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL	2,5%	2,5%	1,7%
Fallimento virologico che ha portato a interruzione	0,3% ^d	0	1,4% ^d
Interruzione del farmaco sperimentale a causa di altri motivi e ultimo valore HIV-1 RNA disponibile ≥ 50 copie/mL	1,7%	0,8%	2,5%
Nessun dato virologico^c	4,1%	8,3%	9,4%
Motivi			
Sperimentazione interrotta a causa di evento avverso o decesso	2,2%	4,4%	2,2%
Interruzione del farmaco sperimentale a causa di altri motivi e ultimo HIV-1 RNA disponibile <50 copie/mL	1,1%	2,5%	5,8%
Dati mancanti durante la finestra temporale, ma presenti nella sperimentazione	0,8%	1,4%	1,4%

Risposta virologica (HIV-1-RNA <50 copie/mL; analisi FDA snapshot) per sottogruppo, n/N (%)			
Età			
<50 anni	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥50 anni	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
Sesso			
Maschi	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Femmine	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
Etnia			
Nero	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Non nero	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
Carica virale al basale			
≤100 000 copie/mL	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
>100 000 copie/mL	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
Conta delle cellule CD4+			
<200 cellule/mm ³	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥200 cellule/mm ³	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
Variatione media della conta delle cellule CD4+ rispetto al basale	188,7	173,8	228,8

- ^a Sulla base dell'analisi MH aggiustata in base alla stratificazione, dove i fattori di stratificazione sono i livelli di HIV-1 RNA (≤100 000 o > 100 000 copie/mL) e la conta delle cellule CD4+ (<200 o ≥200 cellule/μL).
- ^b Soggetti inclusi che avevano HIV-1 RNA ≥50 copie/mL nella finestra della Settimana 48/96; soggetti che hanno interrotto anticipatamente a causa di mancanza o perdita di efficacia secondo la valutazione dello sperimentatore; soggetti che hanno interrotto per motivi diversi da evento avverso (EA), decesso o mancanza o perdita di efficacia e che al momento dell'interruzione avevano un valore di HIV-1 RNA ≥50 copie/mL.
- ^c Finestra della Settimana 48: Giorno 295 – Giorno 378; finestra della Settimana 96: Giorno 631 – Giorno 714
- ^d Cinque soggetti hanno interrotto lo studio per motivi di efficacia secondo la valutazione dello sperimentatore (decisione del medico), di cui 3 avevano un ultimo valore di HIV-1 RNA durante il trattamento <50 copie/mL.
- * Dati di comparazione non disponibili dopo la Settimana 48

Modifiche nella misurazione della densità minerale ossea

Nello studio di Fase 3 TMC114FD2HTX3001 su pazienti naïve al trattamento, Symtuza è stato associato con nessuna o con riduzioni della densità minerale ossea minori (*bone mineral density*, BMD) rispetto a DRV/COBI+F/TDF secondo le misurazioni effettuate con l'analisi DXA dell'anca (variazione percentuale della media dei minimi quadrati: 0,17% rispetto a -2,69%, p<0,001) e del rachide lombare (variazione percentuale della media dei minimi quadrati: -0,68% rispetto a -2,38%, p=0,004) dopo 48 settimane di trattamento. Dopo 96 settimane di trattamento con Symtuza, la variazione percentuale (IC al 95%) dal basale della BMD nella regione dell'anca e della colonna vertebrale era rispettivamente: -0,26 (-0,96; 0,45)% e -0,93 (-1,82; -0,05)%.

Variazioni nella misurazione della funzionalità renale

Negli studi su pazienti naïve al trattamento, Symtuza è risultato associato ad un impatto minore sulla velocità di filtrazione glomerulare stimata secondo il metodo Cockcroft-Gault rispetto al gruppo di controllo (DVR/COBI+F/TDF).

Pazienti con esperienza di trattamento per HIV-1

La sperimentazione di Fase 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) ha valutato l'efficacia di Symtuza in pazienti con infezione di HIV-1 virologicamente soppressi (HIV-1-RNA inferiore a 50 copie/mL). I pazienti erano virologicamente soppressi da almeno 2 mesi e non avevano evidenziato più di una volta un aumento della carica virale al di sopra di 50 copie/mL di HIV-1-RNA nell'anno precedente all'arruolamento. I pazienti erano idonei a entrare nello studio se avevano avuto un precedente fallimento di un qualsiasi regime ARV privo di darunavir. I pazienti non avevano storia di fallimento virologico con regimi a base di darunavir e, se erano disponibili i genotipi storici, evidenziavano assenza di RAM a darunavir. I pazienti seguivano un regime ARV stabile (da almeno 6 mesi) composto da un inibitore della proteasi potenziato [darunavir una volta al giorno o atazanavir (entrambi potenziati con ritonavir o cobicistat), oppure lopinavir con ritonavir] in combinazione con emtricitabina e TDF. I pazienti sono passati a Symtuza (N=763) oppure hanno continuato con il loro regime terapeutico (N=378) (randomizzati 2:1).

I pazienti avevano un'età mediana di 46 anni (intervallo 19-78 anni), l'82% erano maschi, il 75,5% bianchi, il 20,9% neri e il 2,3% asiatici. La conta mediana al basale delle cellule CD4+ era pari a 628×10^6 cellule/mm³ (intervallo da 111 a 1921×10^6 cellule/mm³). La risposta virologica alla Settimana 48 e 96 nello studio EMERALD è riportata nella Tabella 6.

Tabella 6: Risposta virologica alla Settimana 48 e 96 nello studio EMERALD			
	Settimana 48		Settimana 96*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Rebound virologico cumulativo definito dal protocollo^a, %			
Tasso di rebound definito dal protocollo	2,5%	2,1%	3,1%
(IC al 95%) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Differenza nelle proporzioni	0,4 (IC al 95%: -1,5; 2,2)		-
Efficacia misurata dall'analisi FDA snapshot			
HIV-1 RNA <50 copie/mL	94,9%	93,7%	90,7%
Fallimento virologico^c	0,8%	0,5%	1,2%
Differenza tra i trattamenti ^d	0,3 (IC al 95%: -0,7; 1,2)		-
HIV-1 RNA ≥50 copie/mL	0,5%	0,5%	0,7% ^f
Fallimento virologico – che ha portato all'interruzione	0	0	0
Fallimento virologico – interruzione dovuta a un altro motivo e ultimo HIV-1 RNA disponibile ≥50 copie/mL	0,3%	0	0,5%
Nessun dato virologico^e	4,3%	5,8%	8,1%
Motivi			
Sperimentazione interrotta a causa di evento avverso o decesso	1,4%	1,1%	2,4%
Sperimentazione interrotta per altri motivi	2,5%	4,2%	5,0%
Dati mancanti durante la finestra temporale ^b ma all'interno della sperimentazione	0,4%	0,5%	0,8%
Rebound virologico cumulativo definito dal protocollo per sottogruppo, %			
Età			
<50 anni	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥50 anni	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
Sesso			
Maschi	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Femmine	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
Etnia			
Nero	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Non nero	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
Fallimento ARV precedente			
0	16/647 (2,5%)	8/325 (2,5%)	19/647 (2,9%)
≥1	3/116 (2,6%)	0/53 (0%)	5/116 (4,3%)

^a 2 misurazioni di HIV-1 RNA consecutive ≥ 50 copie/mL, oppure, singola misurazione di HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL a partire da basale (incluso), in caso di interruzione precoce, o alla settimana 48/96 per qualsiasi motivo.

^b IC al 95% di Clopper-Pearson esatto a due code

^c Inclusi i soggetti che avevano HIV-RNA ≥50 copie/mL nella finestra della Settimana 48/96; soggetti che hanno interrotto precocemente a causa di mancanza o perdita di efficacia secondo la valutazione dello sperimentatore; soggetti che hanno interrotto per motivi diversi da un evento avverso (EA), dal decesso o dalla mancanza o perdita di efficacia e che al momento dell'interruzione avevano un valore di HIV-RNA ≥ 50 copie/mL.

^d Sulla base dell'analisi MH aggiustata per bPI allo screening (ATV con rtv o COBI, DRV con rtv o COBI, LPV con rtv)

^e Finestra della Settimana 48: Giorno 295 – Giorno 378; finestra della Settimana 96: Giorno 631 – Giorno 714

^f Sono stati osservati i seguenti valori di carica virale per questi soggetti alla Settimana 96: 54 copie/mL, 78 copie/mL, 111 copie/mL, 152 copie/mL e 210 copie/mL.

* Dati di comparazione non disponibili dopo la Settimana 48

Popolazione pediatrica

L'uso di Symtuza in pazienti adolescenti naïve alla ART di età compresa tra 12 e < 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg è supportato da due studi su pazienti pediatriche con infezione da HIV-1

(TMC114-C230 e GS-US-292-0106). Per maggiori dettagli, fare riferimento alle informazioni di prescrizione di darunavir ed emtricitabina/tenofovir alafenamide.

Uno studio in aperto di Fase 2 (TMC114-C230) è stato condotto per valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di darunavir associato a basse dosi di ritonavir in 12 pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg, affetti da HIV-1. Questi pazienti hanno ricevuto darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali. La risposta virologica è stata definita come diminuzione dei livelli plasmatici della carica virale di HIV-1 RNA di almeno 1,0 log₁₀ rispetto al basale (vedere Tabella 7).

Tabella 7: Risposta virologica in adolescenti naïve al trattamento con ART alla Settimana 48 (algoritmo TLOVR)	
TMC114-C230	
Risultati alla Settimana 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml ^a	83,3% (10)
Variazione mediana della percentuale di CD4+ rispetto al basale	14
Variazione media della conta di cellule CD4+ rispetto al basale ^b	221
diminuzione ≥ 1,0 log ₁₀ della carica virale plasmatica rispetto al basale	100%

^a Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR.

^b Imputazione non-completati uguale fallimento: i pazienti che hanno interrotto il trattamento prematuramente sono stati imputati come variazione uguale a 0.

Nello studio GS-US-292-0106, l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir alafenamide sono state valutate in uno studio in aperto nel quale 50 adolescenti infetti da HIV-1 naïve al trattamento hanno ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide (10 mg) somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa in associazione a dose fissa. I pazienti avevano un'età mediana di 15 anni (range: 12-17) ed erano per il 56% di sesso femminile, per il 12% asiatici e per l'88% neri. Al basale, il livello mediano di HIV-1 RNA plasmatico era di 4,7 log₁₀ copie/mL, la mediana della conta di cellule CD4+ di 456 cellule/mm³ (range: 95-1.110) e la mediana della % dei CD4+ era del 23% (range: 7-45%). Complessivamente, il 22% aveva un valore di HIV-1 RNA plasmatico al basale > 100.000 copie/mL. A 48 settimane, il 92% (46/50) ha raggiunto un HIV-1 RNA < 50 copie/mL, similmente alle percentuali di risposta riscontrate in studi condotti con adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento. L'aumento medio dal basale della conta delle cellule CD4+ alla Settimana 48 è stato di 224 cellule/mm³. Nessuna resistenza emergente a E/C/F/TAF (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide) è stata rilevata fino alla Settimana 48.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Symtuza in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità di tutti i componenti di Symtuza è risultata paragonabile a quella di darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg ed emtricitabina/tenofovir alafenamide 200/10 mg co-somministrati come formulazioni separate; la bioequivalenza è stata determinata in seguito alla somministrazione di dosi singole a stomaco pieno in soggetti sani (N = 96).

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di una dose singola da 600 mg del solo darunavir è stata di circa il 37%, aumentando approssimativamente all'82% in presenza di una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno. La biodisponibilità assoluta di emtricitabina da 200 mg in capsule era del 93%.

Tutti i componenti sono stati assorbiti rapidamente in seguito alla somministrazione orale di Symtuza in soggetti sani. Le concentrazioni plasmatiche massime di darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide sono state raggiunte rispettivamente a 4,00, 4,00, 2,00 e 1,50 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità dei componenti di Symtuza non è stata influenzata quando somministrata per via orale come compressa divisa rispetto a quando la compressa viene deglutita intera.

L'esposizione a darunavir e cobicistat somministrati come Symtuza è stata del 30-45% inferiore e del 16-29% inferiore, rispettivamente, con la somministrazione a digiuno e a stomaco pieno. Per emtricitabina, la C_{max} è stata di 1,26 volte più alta a digiuno, mentre la AUC è stata paragonabile a stomaco pieno e a digiuno. Per tenofovir alafenamide, la C_{max} è stata di 1,82 volte più alta a digiuno, mentre l'area sotto la curva (AUC) è stata del 20% più bassa a digiuno rispetto che a stomaco pieno. Le compresse di Symtuza devono essere assunte con il cibo. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a Symtuza.

Distribuzione

Darunavir

Darunavir è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Darunavir si lega principalmente all' α_1 -glicoproteina acida plasmatica.

Dopo somministrazione per via endovenosa, il volume di distribuzione del solo darunavir era di $88,1 \pm 59,0$ L (media \pm SD), aumentato a $131 \pm 49,9$ L (media \pm SD) in presenza di ritonavir 100 mg due volte al giorno.

Cobicistat

Cobicistat si lega per il 97-98% alle proteine plasmatiche umane ed il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica è stato di circa 2.

Emtricitabina

In vitro, il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato $< 4\%$ e indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,02-200 $\mu\text{g/mL}$. Al picco di concentrazione plasmatica, il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica è stato di circa 1,0 e il rapporto medio tra concentrazione spermatica e plasmatica è stato di circa 4,0.

Tenofovir alafenamide

In vitro, il legame di tenofovir alle proteine plasmatiche umane è $< 0,7\%$ e indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,01-25 $\mu\text{g/mL}$. *Ex vivo*, il legame di tenofovir alafenamide alle proteine plasmatiche umane in campioni prelevati durante gli studi clinici è stato approssimativamente dell'80%.

Biotrasformazione

Darunavir

Gli esperimenti *in vitro* condotti sui microsomi epatici umani (HLM) indicano che darunavir è principalmente sottoposto a un metabolismo ossidativo. Darunavir è ampiamente metabolizzato dal sistema epatico CYP e quasi esclusivamente dall'isoenzima CYP3A4. Una sperimentazione con [^{14}C]-darunavir in volontari sani ha dimostrato che la maggior parte della radioattività nel plasma dopo una singola dose di darunavir con ritonavir da 400/100 mg era dovuta al principio attivo originale. Sono stati identificati almeno 3 metaboliti ossidativi di darunavir nell'uomo; tutti hanno evidenziato un'attività di almeno 10 volte inferiore all'attività di darunavir contro l'HIV wild-type.

Cobicistat

Cobicistat è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e CYP2D6 (via secondaria) e non è soggetto a glucuronidazione. Dopo somministrazione orale di [^{14}C]-cobicistat, il 99% della radioattività circolante nel plasma è dovuta a cobicistat in forma immodificata. Nelle urine e nelle feci si osservano livelli bassi di metaboliti, che non contribuiscono all'attività inibitoria di cobicistat su CYP3A.

Emtricitabina

Gli studi *in vitro* indicano che emtricitabina non è un inibitore degli enzimi CYP umani. Dopo somministrazione di [¹⁴C]-emtricitabina, l'intera dose di emtricitabina è stata recuperata nelle urine (circa l'86%) e nelle feci (circa il 14%). Il tredici per cento della dose è stato recuperato nelle urine in forma di tre presunti metaboliti. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione della porzione tiolica per formare 3'-solfossido diastereomeri (circa il 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (circa il 4% della dose). Non sono stati identificati altri metaboliti.

Tenofovir alafenamide

Nell'uomo, il metabolismo è la principale via di eliminazione di tenofovir alafenamide, ed è responsabile dell'eliminazione di > 80% di una dose orale. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che tenofovir alafenamide è metabolizzato a tenofovir (metabolita principale) dalla catepsina A nei PBMC (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi e dalla carbossilesterasi-1 negli epatociti. *In vivo*, tenofovir alafenamide è idrolizzato nelle cellule a formare tenofovir (metabolita principale), che è fosforilato al metabolita attivo tenofovir difosfato.

In vitro, tenofovir alafenamide non è metabolizzato da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamide è metabolizzato in misura minima da CYP3A4. In caso di co-somministrazione con l'induttore moderato di CYP3A efavirenz, l'esposizione a tenofovir alafenamide non è stata modificata in misura significativa. Dopo somministrazione di tenofovir alafenamide, la radioattività [¹⁴C] plasmatica ha presentato un profilo tempo-dipendente con tenofovir alafenamide come sostanza più abbondante nelle prime ore e acido urico nel periodo rimanente.

Eliminazione

Darunavir

Dopo una dose di 400/100 mg di [¹⁴C]-darunavir con ritonavir, è stato possibile individuare circa il 79,5% e il 13,9% della dose somministrata di [¹⁴C]-darunavir rispettivamente nelle feci e nelle urine. Darunavir invariato ha inciso per circa il 41,2% e il 7,7% della dose somministrata, riscontrati rispettivamente nelle feci e nelle urine.

La clearance del solo darunavir (150 mg) dopo somministrazione per via endovenosa e in presenza di basse dosi (100 mg) di ritonavir, è stata rispettivamente di 32,8 L/h e di 5,9 L/h. La mediana dell'emivita terminale plasmatica di darunavir in seguito alla somministrazione di Symtuza è di 5,5 ore.

Cobicistat

In seguito a somministrazione orale di [¹⁴C]-cobicistat, l'86% e l'8,2% della dose è stato recuperato, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. La mediana dell'emivita terminale plasmatica di cobicistat in seguito alla somministrazione di Symtuza è di 3,6 ore.

Emtricitabina

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il tredici per cento della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è in media di 307 mL/min. In seguito alla somministrazione orale di Symtuza, la mediana dell'emivita terminale di eliminazione di emtricitabina è di circa 17,2 ore.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide è eliminato principalmente dopo metabolismo a tenofovir. La mediana dell'emivita terminale di eliminazione di tenofovir alafenamide somministrato come Symtuza è stata di 0,3 ore. Tenofovir è eliminato dall'organismo tramite i reni, sia mediante filtrazione glomerulare sia mediante secrezione tubulare attiva. Tenofovir ha un'emivita plasmatica media di circa 32 ore. L'escrezione renale di tenofovir alafenamide immodificato è una via minore, che comporta l'eliminazione di < 1% della dose nelle urine. Il metabolita farmacologicamente attivo, tenofovir difosfato, ha un'emivita di 150-180 ore nelle PBMC.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di Symtuza non è stata esaminata nei pazienti pediatrici. Vi sono tuttavia dati farmacocinetici per i diversi componenti di Symtuza, i quali indicano che dosi da 800 mg di darunavir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 10 mg di tenofovir alafenamide determinano esposizioni analoghe negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso corporeo di almeno 40 kg.

Anziani

Le informazioni di PK disponibili negli anziani (età ≥ 65 anni) sono limitate per Symtuza così come per i suoi singoli componenti.

L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è considerevolmente differente nel range di età (da 18 a 75 anni) valutato nei pazienti con infezione da HIV (N = 12, età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti relative all'età per cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide nel range di età ≤ 65 anni.

Sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un'esposizione lievemente maggiore a darunavir (16,8%) nelle donne con infezione da HIV-1 rispetto agli uomini. Questa differenza non è clinicamente rilevante.

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti relative al genere per cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide.

Compromissione renale

Symtuza non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Sono disponibili dati farmacocinetici per i (singoli) componenti di Symtuza.

Darunavir

I risultati derivanti da uno studio clinico sul bilancio di massa condotto con [^{14}C]-darunavir con ritonavir hanno evidenziato che circa il 7,7% della dose di darunavir somministrata è escreta immodificata nelle urine.

Benché darunavir non sia stato studiato in pazienti con compromissione renale, l'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è stato influenzato in modo significativo nei pazienti con infezione da HIV con una moderata compromissione renale (eGFR_{CG} fra 30 e 60 mL/min, N = 20) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Cobicistat

Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con grave compromissione renale (eGFR_{CG} inferiore a 30 mL/min). Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra soggetti con grave compromissione renale e soggetti sani, il che è in linea con la bassa clearance renale di cobicistat.

Emtricitabina

L'esposizione sistemica media a emtricitabina è stata maggiore nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR_{CG} < 30 mL/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) rispetto ai soggetti con funzione renale normale (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).

Tenofovir alafenamide

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide o tenofovir tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale severa

($eGFR_{CG} > 15$ ma < 30 mL/min) negli studi di tenofovir alafenamide. Non sono disponibili dati farmacocinetici per tenofovir alafenamide in pazienti con una $eGFR_{CG} < 15$ mL/min.

Compromissione epatica

Symtuza non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Sono disponibili dati farmacocinetici per i (singoli) componenti di Symtuza.

Darunavir

Darunavir è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. In uno studio sulla somministrazione di dosi multiple di darunavir/ritonavir (600/100 mg) due volte al giorno è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche totali di darunavir in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh, N = 8) e di grado moderato (Classe B di Child-Pugh, N = 8) erano paragonabili a quelle dei soggetti sani. Tuttavia, le concentrazioni di darunavir libero erano più alte circa del 55% (Classe A di Child-Pugh) e del 100% (Classe B di Child-Pugh), rispettivamente. La rilevanza clinica di questo incremento non è nota. Non è stato ancora studiato l'effetto della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Cobicistat

Cobicistat è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con compromissione epatica di grado moderato (Classe B di Child-Pugh). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra soggetti con compromissione di grado moderato e soggetti sani. L'effetto della compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di cobicistat non è stato studiato.

Emtricitabina

La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica; tuttavia, emtricitabina non è metabolizzata in misura significativa dagli enzimi epatici e quindi l'effetto di una compromissione epatica dovrebbe essere limitato.

Tenofovir alafenamide

Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti della farmacocinetica di tenofovir nei pazienti con compromissione epatica da grado lieve a moderato. L'effetto della compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di tenofovir alafenamide non è stato studiato.

Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Le sperimentazioni cliniche non hanno fornito dati farmacocinetici sufficienti a determinare l'effetto dell'infezione da virus dell'epatite B e/o C sulla farmacocinetica di darunavir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Gravidanza e postpartum

Il trattamento con darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere Tabella 8). Nelle donne che hanno ricevuto darunavir/cobicistat durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori della media intra-individuale per la C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} totali sono stati inferiori rispettivamente del 49%, 56% e 92%, rispetto al postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori totali di C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di darunavir sono stati inferiori rispettivamente del 37%, 50% e 89%, rispetto al postpartum. Anche la frazione libera di darunavir è risultata sostanzialmente ridotta, inclusa una riduzione dei livelli di C_{min} del 90% circa. La causa principale di tali basse esposizioni è una riduzione marcata nell'esposizione di cobicistat come conseguenza dell'induzione enzimatica associata alla gravidanza (vedere sotto).

Tabella 8

Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.			
Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)	Secondo trimestre di gravidanza N=7	Terzo trimestre di gravidanza N=6	Postpartum (6-12 settimane) N=6
C_{max} , ng/mL	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/mL	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

L'esposizione a cobicistat è risultata inferiore durante la gravidanza, portando potenzialmente ad un potenziamento subottimale di darunavir. Durante il secondo trimestre di gravidanza, C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 50%, 63% e 83%, se comparati con il postpartum. Durante il terzo trimestre di gravidanza, C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 27%, 49% e 83%, se comparati con il postpartum.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica per emtricitabina e tenofovir alafenamide durante la gravidanza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Darunavir

I dati preclinici su darunavir non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Darunavir non ha effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionale iniziale e DRV non evidenzia un potenziale teratogeno, a livelli di esposizione inferiori a quelli della dose clinica raccomandata nell'uomo.

Un aumento della mortalità è stato osservato nei giovani ratti trattati con darunavir fino ai giorni 23-26 (equivalente a meno di 2 anni di età nell'uomo), con convulsioni in alcuni animali. Questi risultati sono stati attribuiti all'imaturità degli enzimi epatici e della barriera ematoencefalica. A causa delle incertezze in merito alla velocità di sviluppo della barriera ematoencefalica e degli enzimi epatici nell'uomo, Symtuza non deve essere usato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni.

Cobicistat

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti nel ratto e nel coniglio. Nei ratti si sono verificate variazioni dell'ossificazione della colonna vertebrale e dello sterno dei feti a una dose responsabile di tossicità materna significativa.

Gli studi *ex vivo* nel coniglio e gli studi *in vivo* nel cane suggeriscono che cobicistat ha un basso potenziale di prolungamento del QT e che può prolungare leggermente l'intervallo PR e ridurre la funzione ventricolare sinistra a concentrazioni medie almeno 10 volte superiori all'esposizione umana alla dose raccomandata di 150 mg/die.

Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto con cobicistat nei ratti ha evidenziato un potenziale tumorigenico specifico per questa specie e considerato irrilevante per l'uomo. Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto nel topo non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno.

Emtricitabina

I dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Emtricitabina ha mostrato un basso potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto.

Tenofovir alafenamide

Gli studi preclinici condotti con tenofovir alafenamide nei ratti e nei cani hanno mostrato che le ossa e i reni sono i principali organi target di tossicità. La tossicità ossea è stata osservata come riduzione della densità minerale ossea nei ratti e nei cani a esposizioni a tenofovir di almeno quattro volte superiori rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di Symtuza. Un'infiltrazione minima di istiociti era presente nell'occhio dei cani a esposizioni a tenofovir alafenamide e tenofovir di circa 15 e 40 volte superiori, rispettivamente, rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di Symtuza.

Tenofovir alafenamide non è risultato mutageno o clastogenico nei test convenzionali di genotossicità.

Poiché l'esposizione a tenofovir è minore nei ratti e nel topo dopo la somministrazione di tenofovir alafenamide rispetto a tenofovir disoproxil, gli studi di cancerogenesi e uno studio peri- e postnatale nel ratto sono stati condotti solo con tenofovir disoproxil. Non sono stati evidenziati rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi di tossicità riproduttiva condotti nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, in uno studio di tossicità peri- e postnatale, tenofovir disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Macrogol 4 000
Polivinile alcol – parzialmente idrolizzato
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo la prima apertura: 6 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale con essiccante dentro al flacone per proteggere le compresse dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Le compresse possono essere conservate fuori dal contenitore originale per un massimo di 7 giorni e devono essere eliminate dopo tale periodo se non vengono assunte. Le compresse conservate al di fuori del contenitore originale non devono essere rimesse nel contenitore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) di colore bianco con un gel di silice come essiccante (contenuto in una bustina o in un contenitore a parte), dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino e pellicola sigillata a induzione.

Ciascun flacone contiene 30 compresse.

Confezione da un flacone o da tre flaconi per scatola.

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1225/001 - 30 compresse rivestite con film

EU/1/17/1225/002 - 90 compresse rivestite con film (3 x 30)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2017

Data del rinnovo più recente: 24 maggio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen, Borgo San Michele
04100
Latina
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).